

PCT/JP00/07694
09/889103
01.11.00

JP 00/7694

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

4

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

1 9 9 9 年 1 2 月 2 8 日

REC'D 22 DEC 2000
WIPO PCT

出 願 番 号
Application Number:

平成 1 1 年 特 許 願 第 3 7 2 3 4 7 号

出 願 人
Applicant (s):

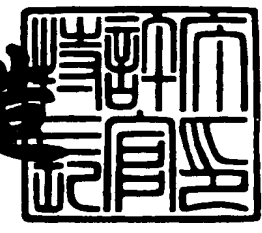
大正製薬株式会社

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 0 年 1 2 月 8 日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特 2 0 0 0 - 3 1 0 1 4 9 3

【書類名】 特許願

【整理番号】 00TA-P2999

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社
内

【氏名】 佐藤 正和

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社
内

【氏名】 宮田 則之

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社
内

【氏名】 石井 孝明

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社
内

【氏名】 小林 結子

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社
内

【氏名】 天田 英明

【特許出願人】

【識別番号】 000002819

【氏名又は名称】 大正製薬株式会社

【代表者】 上原 明

【代理人】

【識別番号】 100074114

【弁理士】

【氏名又は名称】 北川 富造

【電話番号】 03-3985-1111

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 003551

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9703058

【プルーフの要否】 要

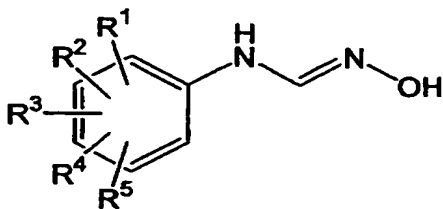
【書類名】 明細書

【発明の名称】 20-HETE生成阻害剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

【化1】



(式中、 $R^1 \sim R^5$ は同一又は相異なって水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～14のアルキル基、炭素原子数3～6のシクロアルキル基、炭素原子数1～14のアルコキシ基、1～6個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～3個のアルキル基、1～6個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～3個のヒドロキシアルキル基、1～6個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～3個のアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基又は炭素原子数2～6個のアルコキシカルボニル基を示す。)で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含むことを特徴する20-HETE生成阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はアラキドン酸から20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸(20-HETE)が生成することを阻害する薬剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

アラキドン酸がシトクロームP450族の酵素により水酸化されて生成する20-HETEが腎臓及び脳等の主要臓器の微小血管を収縮させることが近年明らかにされた(J.Vascular Research.,第32巻,79頁(1995))。従って、20-HETEの生成阻害剤は、各種腎疾患、脳疾患及び循環器疾患等の治療剤としての有用であることが示唆される。

【0003】

下記式（I）で表される化合物には既知のものも含まれるが、これらが20-HETE生成阻害作用を有することはまったく知られていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は腎臓及び脳等の主要臓器における微小血管収縮作用等に関与している20-HETEの生成を阻害する薬剤を提供することを目的とする。

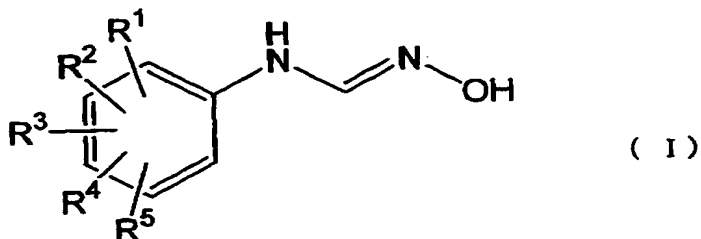
【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは前記課題を解決する目的で鋭意探索研究した結果、ある特異な部分構造を有する化合物が意外にも20-HETEの生成を阻害する作用を有することを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、下記式（I）

【0006】

【化2】



(I)

（式中、R¹～R⁵は同一又は相異なって水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～14のアルキル基、炭素原子数3～6のシクロアルキル基、炭素原子数1～14のアルコキシ基、1～6個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～3個のアルキル基、1～6個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～3個のヒドロキシアルキル基、1～6個のハロゲン原子で置換された炭素原子数1～3個のアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基又は炭素原子数2～6個のアルコキシカルボニル基を示す。）で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含むことを特徴する20-HETE生成阻害剤である。

【0007】

【発明の実施の形態】

上記式 (I) で表される化合物において、炭素数 1 ~ 1 4 のアルキル基とは直鎖又は分枝鎖状のアルキル基であり、炭素原子数 1 ~ 5 個のものとしては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、第 3 ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基などを挙げることができ、炭素原子数 1 ~ 1 4 個のものとしては前記のほか、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、デシル基、テトラデシル基などを挙げることができる。また、炭素原子数 3 ~ 6 個のシクロアルキル基とはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基である。炭素数 1 ~ 1 4 のアルコキシ基とはそのアルキル部分が前記炭素数 1 ~ 1 4 のアルキル基であるアルコキシ基であり、炭素数 2 ~ 6 のアルコキシカルボニル基とはそのアルキル部分が前記炭素数 1 ~ 5 のアルキル基であるアルコキシカルボニル基であり、1 ~ 6 個のハロゲン原子で置換された炭素原子数 1 ~ 3 個のアルキル基とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子で置換された直鎖又は分枝鎖状のアルキル基である。このうち、フッ素原子で置換されたアルキル基が好ましく、さらに好ましくはフッ素原子で置換されたメチル基であり、最も好ましくはトリフルオロメチル基である。

【0008】

式 (I) の化合物の製薬学的に許容される塩とは、鉱酸又は有機酸との塩であり、それらは例えば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、ステアリン酸、コハク酸、エチルコハク酸、ラクトビオン酸、グルコン酸、グルコヘプトン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、ラウリル硫酸、リンゴ酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、アジピン酸、システイン、N-アセチルシステイン、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、ヨウ化水素酸、ニコチン酸、シュウ酸、ピクリン酸、チオシアン酸、ウンデカン酸、アクリル酸ポリマー、カルボキシビニルポリマーなどの酸との塩を挙げることができる。

【0009】

式 (I) の化合物は、特開昭 6 1 - 1 6 5 3 6 0 号に記載された方法又はそれ

に準ずる方法により製造することができる。

【0010】

式(I)の化合物は、経口又は非経口的に投与することができる。その投与剤型は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、トローチ剤、軟膏剤、クリーム剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤などであり、いずれも慣用の製剤技術（例えば、第12改正日本薬局方に規定する方法）によって製造することができる。これらの投与剤型は、患者の症状、年齢及び治療の目的に応じて適宜選択することができる。各種剤型の製剤の製造においては、常用の賦形剤（例えば、結晶セルロース、デンプン、乳糖、マンニトールなど）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクなど）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）などを用いることができる。

式(I)の化合物の投与量は、成人を治療する場合で1日0.1～2000mgであり、これを1日1回又は数回に分けて投与する。この投与量は、患者の年齢、体重及び症状によって適宜増減することができる。

【0011】

【発明の効果】

式(I)の化合物は、20-HETEの生成を阻害する作用を有し、ヒト及び動物における20-HETEに関わる疾病、例えば、各種腎疾患、脳疾患及び循環器疾患等の治療薬として有用である。

【0012】

【実施例】

以下製造例及び試験例をあげて本発明を詳細に説明する。

【製造例1】

N-(4-tert-ブチルフェニル)-N'-ヒドロキシ-ホルムアミジン（化合物1）の合成

4-tert-ブチルアニリン（3.9g）とオルトギ酸エチル（7.9g）を100℃で6.5時間攪拌した後、過剰のオルトギ酸エチルを留去した。得られた粗生成物をメタノール（10ml）に溶解させた。塩酸ヒドロキシルアミン（2

． 1 g) のメタノール溶液 (20 ml) に、ナトリウムメトキシド (1.6 g) のメタノール溶液 (15 ml) を 0℃ で滴下し中和した。析出した塩化ナトリウムを濾別し、濾液を粗生成物のメタノール溶液に滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。メタノールを留去し、得られた残渣をクロロホルム 50 ml に溶解させ、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、標題化合物を 1.65 g 得た。

融点 113.5 ~ 114.5℃

【0013】

[製造例 2]

製造例 1 と同様な操作を行い表 1 ~ 8 に示す化合物を得た。

表 1 ~ 8 中の R_f 値は、Merck 社製薄層クロマトグラフィー Silica gel 60 F₂₅₄ を使い、酢酸エチル：ヘキサン (1 : 2) の混合液で展開したとき (無印) 又はクロロホルム：メタノール (9 : 1) の混合液で展開したとき (* 印) の R_f 値を示す。また、p-o-s-i 及び n-e-g-a の項は ESI 法によりマススペクトルを測定した際にポジティブモードもしくはネガティブモードで観測されたカチオンピーク (M+H) 及びアニオンピーク (M-H) の測定値を示す。

【0014】

試験例 (ラット腎ミクロソーム由来 20-HETE 産生酵素を用いた試験)

本試験は J. Pharmacol. Exp. Ther., 第 268 巻, 474 頁 (1994) に記載の方法に準拠して行った。

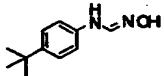
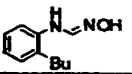
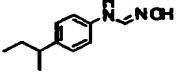
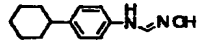
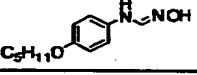
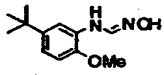
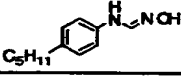
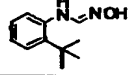
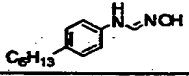
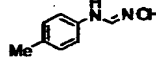
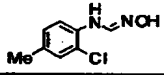
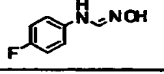
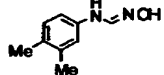
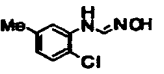
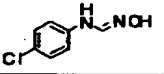
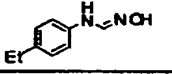
50 mM 3-モルホリノプロパンスルホン酸 (pH 7.4)、5 mM 塩化マグネシウム及び 1 mM エチレンジアミンテトラアセティックアシド ジソディウムソルト (EDTA) を含む組成の緩衝液に、一連の測定対象物を加え、酵素としてラット腎ミクロソーム (自然発症高血圧ラット オス、6 週齢)、基質として [5,6,8,9,11,12,14,15] トリチウム-アラキドン酸 (アマシャム社製) 及び補酵素として NADPH (シグマ社製) を添加し 37 度で 1.5 時間反応させた。反応後にギ酸を添加して反応を停止させ、アセトニトリル (終濃度 50%) を加えて 1 時間 30 分室温で放置した。20-HETE の生成量は、C18 逆相カラ

ム（バイオシルC18，バイオラッド社製）を通した後、放射性物質検出器付き高速液体クロマトグラフィー（ギルソン社製）により測定した。

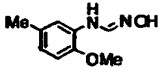
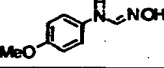
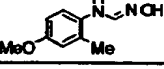
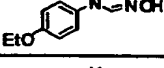
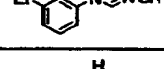
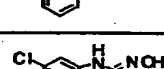
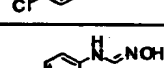
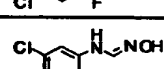
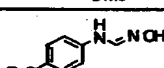
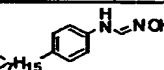
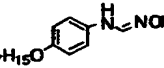
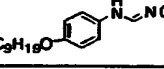
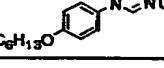
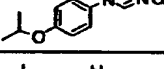
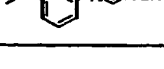

式（I）の化合物無添加時における20-HETEの生成量を100%とし、化合物添加時の生成量が50%阻害される化合物濃度又は化合物を1 μ M添加した時の阻害率を表1～8に示す。

【0015】

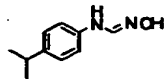
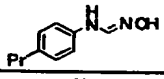
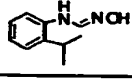
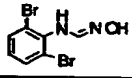
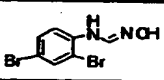
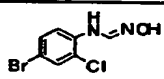
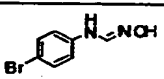
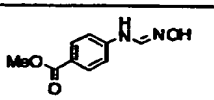
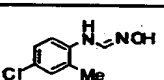
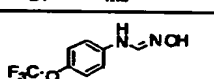
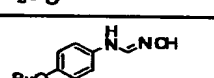
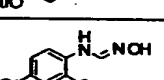
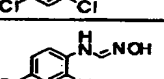
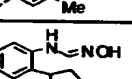
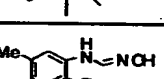
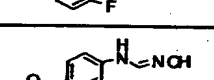
【表 1】

化合物番号	構造	Rf値	M/Z	posi	nega	融点(°C)	1 μ Mにおける阻害率(%)	IC50(nM)
化合物1		0.13	192	193	191	113.5-114.5		20.3
化合物2		0.22	192	193	191	84.5-85.5	98.9	
化合物3		0.15	192		191	101.0-102.5		9.7
化合物4		0.13	218	219	217	153.0-154.0	99.9	
化合物5		0.09	222	223	221	126.0-127.0	91.5	
化合物6		0.20	222	223	221	119.5-120.5	99.9	
化合物7		0.14	206	207	205	122.5-124.0		10.8
化合物8		0.21	192	193	191	141.0-142.0	99.9	
化合物9		0.15	220	221	219	108.0-110.0	99.9	
化合物10		0.12	150		151	143.5-144.5	89.5	
化合物11		0.18	184	185	183	151.0-152.5	92.7	
化合物12		0.08	154	155	163	139.5-140.5	77.1	
化合物13		0.12	164	165	163	116.0-118.0	95.9	
化合物14		0.19	184		183	151.0-153.0	91.7	
化合物15		0.10	170	171	169	155.5-156.0	92.9	
化合物16		0.12	164	165	163	141.0-142.0		33

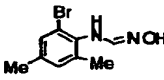
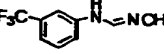
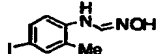
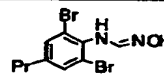
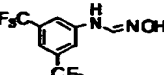
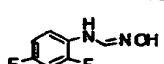
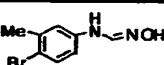
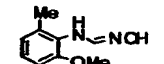
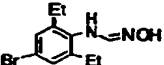
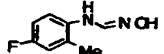
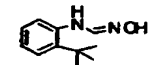
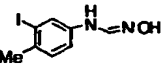
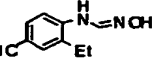
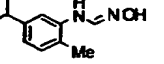
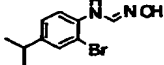
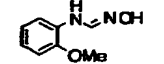
【表 2】

化合物17		0.15	180	181	179	136.5-139.0	85.3	
化合物18		0.06	166	167	165	139.0-140.0		59
化合物19		0.08	180	181	179	144.0-145.0		294.1
化合物20		0.07	180	181	179	149.0-150.0	97.5	
化合物21		0.14	164	165	163	115.5-116.5	81.1	
化合物22		0.16	164			139.0-141.0	95.7	
化合物23		0.12	170	171	169	110.0-111.5	82.8	
化合物24		0.12	204	205		119.0-120.5	89.2	
化合物25		0.18	188	189	187	142.5-144.5	87	
化合物26		0.20	200	201	199	155.0-156.5	86	
化合物27		0.12	204	205	203	140.5-142.0		1.7
化合物28		0.17	234	235	233	119.0-120.5	92.5	
化合物29		0.12	250	251	249	121.0-122.5	99.9	
化合物30		0.12	278	279	277	128.0-130.0		25.9
化合物31		0.11	236	237	235	125.0-126.0	92.5	
化合物32		0.09	194	195	193	144.0-146.0	97.9	
化合物33		0.15	178	179	177	93.0-94.5	93.6	

【表 3】

化合物34		0.13	178	179	177	143.0-143.5		8.1
化合物35		0.14	178	179		131.0-132.0		15.9
化合物36		0.18	178	179		114.0-115.0	87.2	
化合物37		0.38	292		291	171	91.9	
化合物38		0.18	292	293	291	163.0-163.5	90.6	
化合物39		0.18	248			161	95.4	
化合物40		0.10	214	215	213	163.0-164.0	98.3	
化合物41		0.06	194	195	193	167.0-167.5	92.7	
化合物42		0.14	184	185	183	151.0-152.5	89.8	
化合物43		0.11	220	221	219	110.0-113.0		32.3
化合物44		0.09	208	209	207	136.5-137.5		9.9
化合物45		0.18	204	205	203	160.0-161.0	98.2	
化合物46		0.15	228	229	227	161.0-161.5	96.6	
化合物47		*0.44	192			144.0-145.0	99.9	
化合物48		*0.30	168	169	167	123.0-124.0	29.6	
化合物49		*0.32	222	223	221	145.0-146.0		

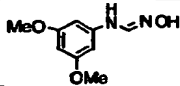
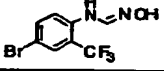
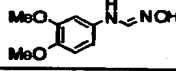
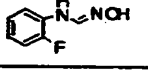
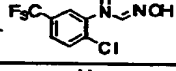
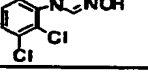
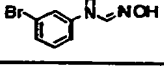
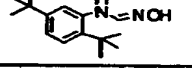
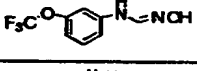
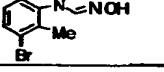
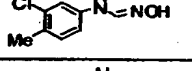
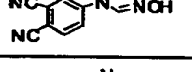
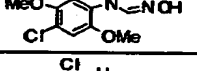
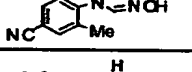
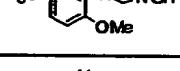
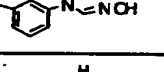
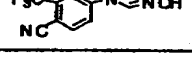
【表 4】

化合物50		*0.45	242	243		163.5-164.5	53.5	
化合物51		*0.24	204	205	203	100.5-102.0	48.5	
化合物52		*0.37	276	277	275	166.0-166.5	94.8	
化合物53		*0.52	334	335		155.0-156.0	22.3	
化合物54		*0.44	272		271	122.5-124.0	46.7	
化合物55		*0.34	172	173	171	155.5-156.5		
化合物56		*0.42	228	229	227	157.0-158.0	50.2	
化合物57		*0.43	180	181		145.0-146.0		
化合物58		*0.66	270	271		159.0-160.0		
化合物59		*0.43	168			162.5-163.5		
化合物60		*0.48	192	193		112.5-113.5		
化合物61		*0.50	276	277	275	130.5-132.0	31.3	
化合物62		*0.42	189	190	188	144.0-145.5	50.6	
化合物63		0.22	192	193	191		59.1	
化合物64		0.21	256	257	255		99.9	
化合物65		0.13	166	167	165		49	

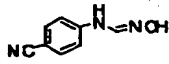
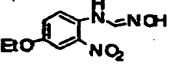
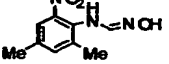
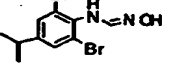
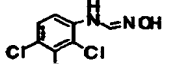
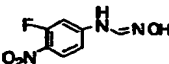
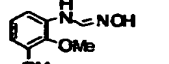
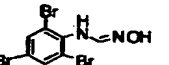
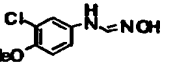
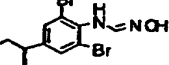
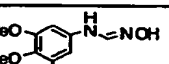
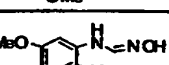
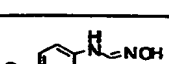
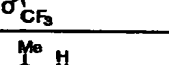
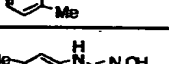
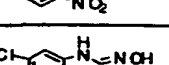
【表 5】

化合物66		0.15	180	181	179		26.9	
化合物67		0.17	164		163		25.5	
化合物68		0.12	150	151			69.5	
化合物69		0.15	164	165	163		49.3	
化合物70		0.13	164		163		28.8	
化合物71		0.08	166	167	165		59.3	
化合物72		0.10	180	181	179		41.2	
化合物73		0.15	184	185	183		48.4	
化合物74		0.18	204	205	203		20	
化合物75		0.17	188	189	187		58.7	
化合物76		0.17	248	249	247		32.9	
化合物77		0.20	178	179	177		42.5	
化合物78		0.12	194	195	193		49.6	
化合物79		0.13	178	179			99.2	
化合物80		0.18	296	297	295		99.9	
化合物81		0.12	242	243	241		43.7	
化合物82		0.18	214	215	213		46.9	

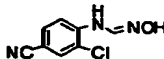
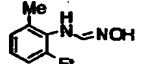
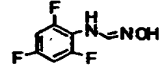
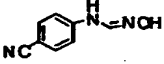
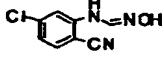
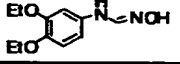
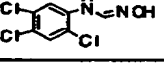
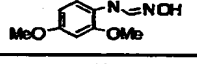
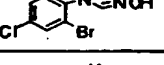
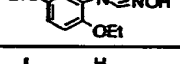

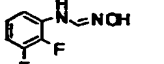
【表 6】

化合物83		0.06	196		195		35.1	
化合物84		0.18	282		281		49	
化合物85		0.03	196	197	195		36.3	
化合物86		0.16	154	155	153		35.3	
化合物87		0.34	238	239	237		37.2	
化合物88		0.15	204	205	203		51.3	
化合物89		0.13	214	215	213		70.9	
化合物90		*0.46	248	249				
化合物91		*0.27	220	221	219		21.8	
化合物92		*0.37	228	229	227		20.1	
化合物93		*0.29	184	185	183		58.7	
化合物94		*0.22	186	187			24.1	
化合物95		*0.30	230	231	229			
化合物96		*0.35	209	210	208			
化合物97		*0.33	234	235			36.5	
化合物98		*0.27	262	263			36.6	
化合物99		*0.51	229	230	228			

【表 7】

化合物100		*0.21	161		160		21.7	
化合物101		*0.29	225	226	224		41.2	
化合物102		*0.32	209	210	208		44.5	
化合物103		*0.40	334	335				
化合物104		*0.32	238	239	237			
化合物105		*0.21	199		198		43.9	
化合物106		*0.29	196	197	195		40.8	
化合物107		*0.38	369	370	368		44.3	
化合物108		*0.24	200	201	199		52.4	
化合物109		*0.41	374	375	373		44.4	
化合物110		*0.21	226	227	225			
化合物111		*0.39	180	181			31.9	
化合物112		*0.12	302	303	301		46.7	
化合物113		*0.24	164	165	163		22.6	
化合物114		*0.37	195	196	194		23.2	
化合物115		*0.39	230	231			36.4	

【表 8】

化合物116		*0.13	195	196	194		27.3	
化合物117		*0.40	178		177			
化合物118		*0.37	190	191			20.1	
化合物119		*0.24	161		160		37.4	
化合物120		*0.08	195	196	194			
化合物121		*0.21	224		223			
化合物122		*0.42	238	239	237		21.9	
化合物123		*0.39	196	197	195			
化合物124		*0.40	248	249	247		71.6	
化合物125		*0.41	224	225	223			
化合物126		*0.27	248	249				
化合物127		*0.37	172	173	171			

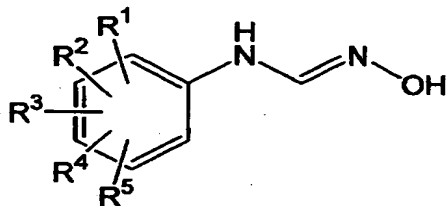
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 腎臓及び脳等の主要臓器における微小血管収縮等に関与している 20-HETE の生成を阻害する薬剤を提供すること。

【解決手段】 式

【化 3】



(式中、 $R^1 \sim R^5$ は同一又は相異なって水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数 1 ～ 14 のアルキル基、炭素原子数 3 ～ 6 のシクロアルキル基、炭素原子数 1 ～ 14 のアルコキシ基、1 ～ 6 個のハロゲン原子で置換された炭素原子数 1 ～ 3 個のアルキル基、1 ～ 6 個のハロゲン原子で置換された炭素原子数 1 ～ 3 個のヒドロキシアルキル基、1 ～ 6 個のハロゲン原子で置換された炭素原子数 1 ～ 3 個のアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基又は炭素原子数 2 ～ 6 個のアルコキシカルボニル基を示す。) で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含むことを特徴する 20-HETE 生成阻害剤。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第372347号
受付番号	59901278830
書類名	特許願
担当官	第三担当上席 0092
作成日	平成12年 1月 5日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成11年12月28日
-------	-------------

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000002819]

1. 変更年月日 1990年 8月22日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都豊島区高田3丁目24番1号

氏 名 大正製薬株式会社